

АУТИЗМ КАК ПОЛИКАУЗАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ, ПУТИ ПРОФИЛАКТИКИ И РЕАБИЛИТАЦИИ



*профессор Гречанина Ю.Б.
ХМСМГЦ-ЦР(О)З, Украина, Харьков*

Аутизм - (от греческого autos - сам), сложное нейробиологическое нарушение, полиорганное и поликаузальное расстройство психики, крайняя форма самоизоляции, возникающее вследствие нарушения развития мозга.



Аутизм может иметь метаболическую природу

Обследовано **346** пациентов с аутизмом. Выявленные метаболические нарушения:

- нарушение фолатно-метионинового цикла (296);
- митохондриальная дисфункция (164);
- неспецифические аминокислотопатии (314);
- нарушение обмена нейротрансмиттеров (186);
- нарушение цикла мочевинообразования (76);
- нарушение окисления жирных кислот (19).



Признаки метаболических нарушений были выявлены у **72%** пациентов ещё внутриутробно и в периоде новорожденности (по оценке анамнестических данных)



- Спонтанный аборт или мертворождение в анамнезе должны расцениваться как элиминация нежизнеспособного ребенка.

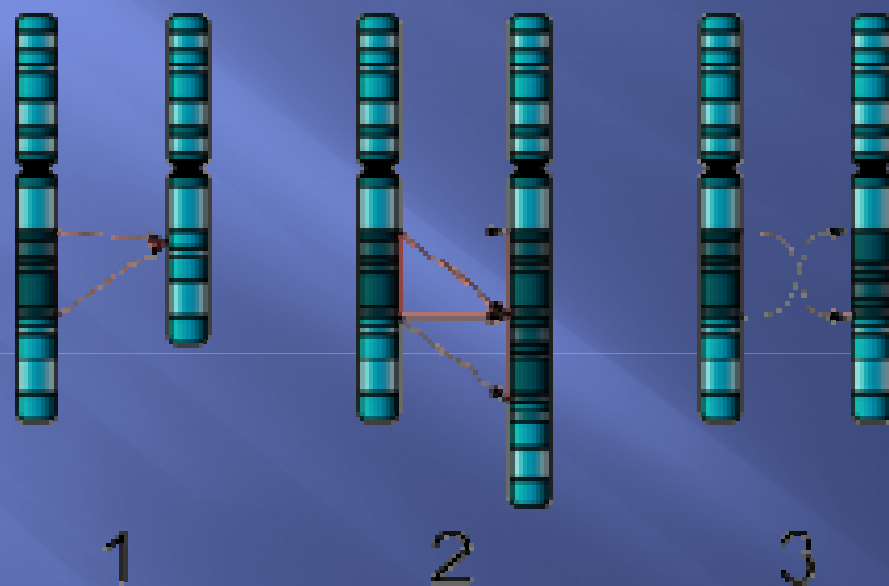
- Мужской пол такого плода может говорить о Х - сцепленной форме метаболических заболеваний;

- Наличие патологических изменений у беременной, таких как затянувшийся токсикоз или острая жировая дистрофия печени, могут быть следствием нарушения у плода окисления жирных кислот.

Виды аутистического спектра:

- аутизм,
- синдром Аспергера,
- синдром Ретта,
- общее расстройство психологического развития,
- дезинтегративное расстройство.

Хромосомные aberrации, ассоциированные с аутизмом (по Beaudet AL, 2007)



делеции (1),
дупликации (2),
инверсии (3)

Моногенные синдромы, ассоциированные с аутизмом

- ▣ синдром fragile X-хромосомы (2,5%),
- ▣ нейрофиброматоз (8%),
- ▣ туберозный склероз (3-9%),
- ▣ ФКУ,
- ▣ склероз бугров головного мозга,
- ▣ гипомеланоз Ито,
- ▣ синдром Мебиуса,
- ▣ синдром Корнели де Ланге, Вильямса, Лоуренса-Муна-Барде-Бидля, мукополисахаридозы
- ▣ синдром Коффина-Сириса,
- ▣ синдром Дауна,
- ▣ синдром Ирлен,
- ▣ синдром Нунан,
- ▣ амавроз Лебера (и другие митохондриальные нарушения).

Клинические проявления обусловлены следующими патогенетическими факторами

- ▣ Избыток нейронов, ведущий к избытку локальных связей в ключевых участках мозга (Courchesne E et al, 2007).
- ▣ Нарушение нейромиграции на ранней стадии эмбрионального развития (Schmitz C et al, 2008)
- ▣ Разбалансировка возбуждающе-тормозных нейросетей (Persico AM et al, 2006).

Нарушение формирование
синапсов и дендридных шипиков, например, при
взаимодействии с регуляторной системой
клеточной адгезии (нейрексины-
нейролигины), или из-за сбоя в регулировке
синтеза синаптических белков. Нарушенное
синаптическое развитие может также играть роль
при эпилепсии, что, возможно, объясняет
пересечение двух расстройств. (Südhof TC ,2008;
Kelleher RJ III et al, 2008; Tuchman R, et al, 2009).

- ▣ Нарушение иммунной активности в критических периодах нейроразвития является частью механизма при некоторых формах расстройств аутистического спектра (Ashwood P. et al, 2006).
- ▣ При аутизме отмечается ряд нейротрансмиттерных отклонений, среди которых выделяется повышенный уровень серотонина (Penn HE (2006); изменение уровня гормона роста (Hughes JR (2008)).
- ▣ Отмечена связь с метаболическими нарушениями (Manzi B et al, 2008).

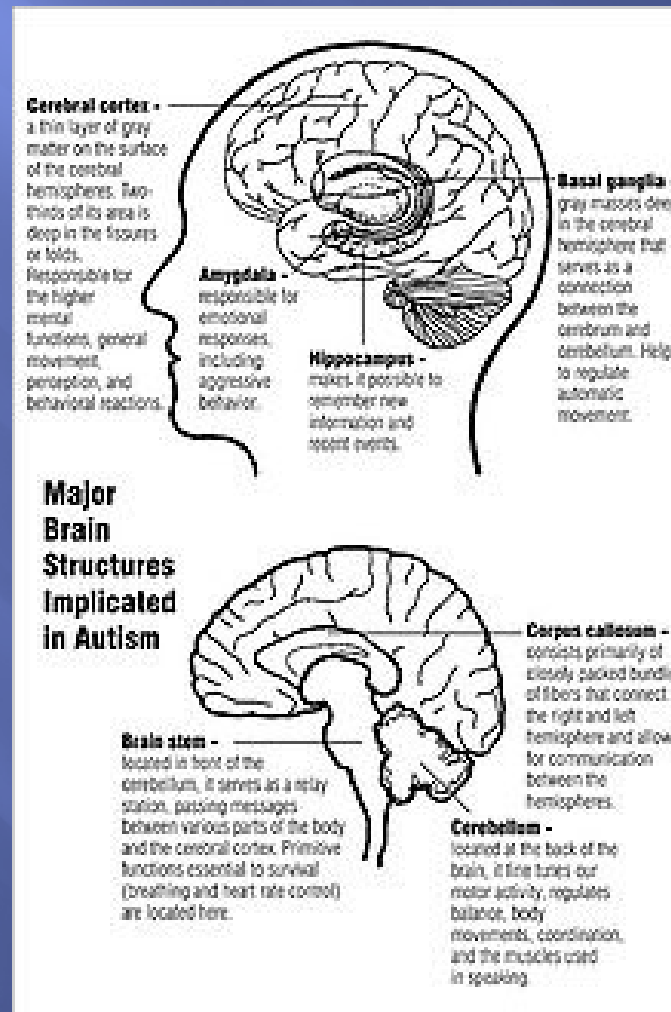
Аутизм при наследственной патологии (по В. Manzi et al, 2008)

Заболевание	Начало	Клиническая характеристика	Диагностический тест	Потенциальное лечение
ФКУ (судороги у нелеченных пациентов)	Неонатальный период	Аутизм, тяжелая ЗПМР	Количественное определение аминокислот в плазме	Рестрикционная диета
Дефицит аденилактсукциназы	1 год	Аутизм, ЗПМР, эпилепсия	Наличие в моче или ликворе сукциниламино-имидазола, карбоксамидрибозиды и сукцинил аденозина	
Креатина дефицит (гуанидинацетатмети лтрансферазы, аргинин-глицина амидинотрансферазы, трансмембранного транспорта креатина)	3 месяца-2 года	Аутистический фенотип, ЗПМР, задержка речи, эпилепсия, экстрапирамидные расстройства	МРС головного мозга (концентрация креатина), гуанидинацетат в крови и моче, соотношение креатина/креатинин, молекулярная диагностика	Добавление креатина

Заболевание	Начало	Клиническая характеристика	Диагностический тест	Потенциальное лечение
Врожденное нарушение биосинтеза холестерина (вариант Смита-Лемли-Опитца)	Ранний детский возраст	Аутизм, ЗПМР, плохая экспрессия речи, нарушения поведения	Нарушение стеролов	Заместительная терапия холестерином
Дефицит биотинидазы	3-12 месяцев	Аутизм, атаксия, судороги, гипотония, сыпь, алопеция, проблемы со зрением, нарушение слуха, органическая ацидемия	Дефицит биотинидазы в сыворотке, секвенирование	Кофакторная терапия биотином
Инфантильный цероид-липофуциноз	>2 лет	Аутистическое поведение, регрессия навыков; судороги, миоклонус, атаксия, хореоформные движения, потеря зрения	Гистопатологические изменения – включения в лимфоцитах и мозге	Не разработано
Синдром Санфилиппо	В течение 1 года жизни	Аутистический фенотип, тяжелая ЗПМР, гиперактивность	Количественный анализ ГАГ в моче, мутационный анализ	Только паллиативное неспецифическое

Заболевание	Начало	Клиническая характеристика	Диагностический тест	Потенциальное лечение
Гистидинемия	После рождения	Риск развития аутизма, ЗПМР, нарушение речи, много асимптомных	Высокий гистидин в крови, повышение экскреции гистидина и его трансаминированных продуктов в моче	Рестрикционная диета с пониженным содержанием гистидина
Дефицит дегидрогеназы сукцинового семиальдегида	>3 месяцев	Аутизм или аутистическое поведение, ЗПМР, речевая задержка, неспецифический фенотип	Накопление гидроксипутирата в моче, сыворотке, ликворе, энзиматический дефект в лимфоцитах и культуре фибробластов	Вигабатрин
Дигидропири-мидина дефицит	<1 года	Аутизм, судороги, ЗПМР, зрительные аномалии, задержка роста, микроцефалия, асимптоматические случаи	ГХМС (Т-урацил, тимин), молекулярная диагностика	

Главные структуры мозга, вовлеченные в патологический процесс при аутизме



Характерные признаки аутизма

- 1. Плохое развитие речи, как рецептивной (понимание), так и экспрессивной.
- 2. Отмечаются эхолалии.
- 3. Ребенок понимает лишь самые простые однозначные указания.
- 4. Отмечается задержка развития абстрактного мышления (к примеру, непонимание таких элементов речи, как местоимения (твой, мой, его и т. д.).
- Первой жалобой у родителей может быть отсутствие речи и/или ее понимания.

- ▣ 5. В поведении ребенка прослеживается картина «отключения органов чувств», хотя при обследовании сенсорные модальности сохранены; отсутствует визуальный контакт с родителями и реакция на обращенную к ним речь.

- ▣ 6. У детей-аутистов не развиваются эмоциональные отношения с родителями (при попытке матери прижать к себе ребенка, он сопротивляется физическому контакту).

- 7. Нарушена игровая способность, игры обретают «ритуальный», повторный характер. Однако, отмечен выраженный интерес к компьютерным играм, механическим приборам, складыванию паззлов, особый интерес к отдельным буквам и числам. Игровой контакт со сверстниками практически отсутствует.
- 8. Дети с аутизмом тяжело или практически совершенно не обучаются навыкам самообслуживания, у них отсутствует проявления инстинкта самосохранения.

- ▣ 9. Самым частым проявлением эмоций являются вспышки ярости и агрессии, в том числе и аутоагрессии. Такие проявления чаще всего являются реакцией на запрет. Отмечаются фобии, реакция на которые сильнее, чем у обычного ребенка.
- ▣ 10. Дети с аутизмом могут часто демонстрировать "самостимулирующее" поведение в форме ритуальных, повторяющихся стереотипных действий.
- ▣ 11. Встречаются примерно у четверти аутичных лиц с генерализованной недостаточной обучаемостью и около 5% аутичных индивидуумов с нормальным IQ. Припадки часто манифестируют в подростковом возрасте.
- ▣ 12. Пищевые пристрастия .
- ▣ 13. Нарушения сна .

Цель терапии:

- необходимость справляться с поведенческими и эмоциональными проблемами, которые влияют на развитие;
- способствование социальному и коммуникативному развитию ребенка с аутизмом;
- развитие интересов и особых способностей, которые проявляют многие дети с аутизмом;
- развитие адаптивных способностей и усиление когнитивных и аффективных функций для развития приспособляемости;
- оказание информационной поддержки родителям и специалистов другого профиля, наблюдающих ребенка.

Терапевтические методы коррекции аутизма:

- Психотерапия
- Биомедицинские методы
- Диеты
- Детоксикация организма
- Кинезиотерапия
- Анималотерапия
- Транскраниальная магнитная стимуляция нейронов

- ▣ В настоящее время в целях медикаментозной терапии применяют препараты группы ноотропов, нейрометаболиков, антидепрессанты из группы ингибиторов обратного захвата серотонина (флуоксетин, серталин, циталопрам и др.), альфа-агонисты, буспирон, налтрексон, галоперидол, бета-блокаторы и др.), психостимуляторы, атомоксетин, что часто приводит к усилению гиперактивности; снотворные, в частности мелатонин.

Характерные дефициты при аутизме (по данным литературы):

- макроэлементы: магний
- микроэлементы: цинк, селен, молибден, марганец, ванадий и хром
- низкий уровень антиоксидантов: витамин С, А, Е; витамины группы В, особенно В6, В12, В3, фолиевая кислота.
- аминокислоты: таурин
- дефицит глутатиона в печени

Стандартные подходы к лечению аутизма



Другие биомедицинские методы

Важно отметить, что распространенные и рекламируемые методики терапии расстройств спектра аутизма, необоснованным назначением безглютеновой и безказеиновой диеты, лечение высокими дозами витаминов, секретинном, аминокислотами, хелации (выведение тяжелых металлов), мануальной терапии, протикандидозной терапии, не имеют убедительных научных доказательств эффективности.

Однозначных научных доказательств эффективности безказеиновой и безглютеновой диеты нет (так же, как и нет доказательств возникновения симптомов аутизма в результате повышенной проницаемости кишечника и аллергических реакций на некоторые виды еды).

Даже больше, есть много предостережений относительно целесообразности применения такой жесткой диетотерапии. Полное исключение из питания всех молочных и мучных продуктов может приводить к формированию запоров (О. Романчук, 2009).

Как уже говорилось, у аутистов есть нарушение в работе пищеварительной системы. Причины для этого самые разнообразные:

- пониженная функция металлотioneина в кишечнике,
- истощение запасов сульфатов, что не допускает нормальное заживление на кишечном уровне,
- хроническое вирусное воспаление,
- аутоиммунные реакции,
- поражение слизистой оболочки из-за дисбиоза,
- снижение пищеварительной функции поджелудочной железы.

Аутичные дети имеют пониженную способность к очищению их организма от нежелательных ТОКСИНОВ.

Причины:

- низкий уровень антиоксидантов,
- повышенная кишечная проницаемость,
- пониженная функция металлотioneина,
- дефицит глутатиона в печени.

Целью нашего исследования была оценка молекулярно-генетических, цитогенетических, биохимических и метаболических особенностей пациентов с диагнозом аутизм, результатов проводимой адекватной этиопатогенетической терапии с учетом молекулярных и биохимических изменений на примере наших наблюдений.

Распределение по частотам полиморфизмов генов ферментов фолатного цикла

Возраст	Пол	Диагноз	MTHFR	MTRR	MTR	Номер по порядку
4,8	М	аутизм	норма	гетерозигота		1
6,5	м	аутизм	гетерозигота	гетерозигота		2
4	м	аутизм	гетерозигота	гомозигота		3
5	ж	аутизм	норма	-		4
4	м	аутизм	норма	норма		5
18	м	аутизм	норма	гомозигота		6
5	ж	аутизм	гетерозигота	гомозигота		7
4	м	аутизм	гетерозигота	гетерозигота		8
3,7	м	аутизм	норма	гомозигота		9
4	м	аутизм	норма	гомозигота		10

Возраст	Пол	Диагноз	MTHFR	MTRR	MTR	Номер по порядку
3,5	м	аутизм	норма	гомозигота	норма	20
4	м	аутизм	норма	гомозигота	-	21
5	м	аутизм	норма	гетерозигота	норма	22
6	м	аутизм	гетерозигота	норма	-	23
9	ж	аутизм	гомозигота	гетерозигота	Гетерозигота	24
22	ж	аутизм	гомозигота	гетерозигота	норма	25
10	ж	аутизм	гетерозигота	гомозигота	норма	26
14	ж	аутизм	гетерозигота	гетерозигота	норма	27
3	м	аутизм	норма	норма	норма	28

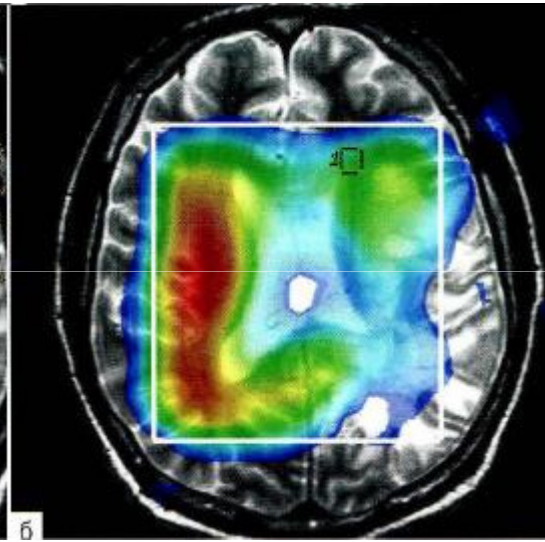
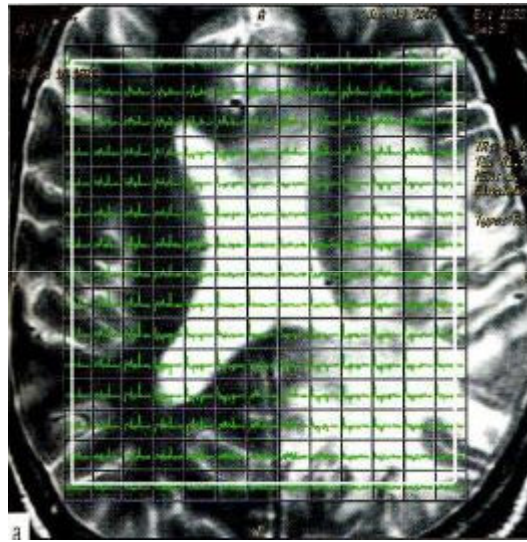
возраст	проявления
1 месяц	Тонусные нарушения, выраженное беспокойство, плохой сон, гиперсаливация, поставлен диагноз: псевдобульбарный синдром, резидуально-органическая пирамидная недостаточность, задержка психо-речевого развития.
1 год	Дисплазия тазобедренных суставов, крипторхизм, дисбиоз; отмечалось значительное улучшение мышечного тонуса и общего развития ребенка после лечения энерготропами, проведения курсов массажа.
2 года 3 мес	После тяжелой ОРВИ регресс в развитии: плохой контакт с детьми, замкнулся, перестал разговаривать. Получал 2 курса кортексина, пантокальцин. Был предположен аутизм, рекомендована безглютеновая, безказеиновая диета (без определения уровня антител к глиадину и казеину). В течение 4-х месяцев мать строго соблюдала диету, после чего появились запоры, трансформировавшиеся затем в неврогенные. Консультирован психиатром, установлен диагноз: Последствия поражения головного мозга в форме психо-органического синдрома с особенностями коммуникативной сферы, гиперкинетическим синдромом.
5 лет	Имеет место дисплазия соединительной ткани, нарушение цикла метилирования, синдром гиперактивности. На фоне терапии, включающей в себя энерготропы, диету, обогащенную фолатами, фолиевую кислоту, бетаин, В6 у ребенка нормализовался стул, улучшилось поведение (ушла агрессия, ребенок стал спокойнее)

Харьковский Специализированный Медико-Генетический Центр, Украина					
Исследование органических кислот мочи					
ФИО Пациента		Возраст	11 М	Регистрационный №	543
ФИО Врача	доц. Гречанина Ю.Б.	Пол	М	Дата приема	08.04.2013
Вещество	Состоит в группе(ах)	Результат		Норма	
17. Прочие метаболиты и вещества					
Тест на сульфиды (консерванты E221 – E223)	2	100	↑	отрицательный	мг/л
Urea		11.45		0 - 1979.48	Umol/mmol KREA
Uric				0 - 20.59	Umol/mmol KREA
Tartaric (Винная кислота)	1, 7, 9	n.d.		n.d.	mmol/mol KREA
Furoylglycine (образуется в жареной пище)	7	n.d.		n.d.	Umol/mmol KREA
Glycerol	15	n.d.		0 - 1184	mmol/mol KREA
Vanillic		83.04	↑	n.d.	Umol/mmol KREA
3,5-dihydroxybenzoic				n.d.	Umol/mmol KREA
Isocitric lactone		n.d.		0 - 69.79	Umol/mmol KREA
Citric acid ethyl ester				-	Umol/mmol KREA
Caffeine				-	Umol/mmol KREA
4-hydroxybutyric	15			-	Umol/mmol KREA
Pimelic (метаболит пластмас)	4, 11	0.39		0 - 1.82	mmol/mol KREA
Azelaic (метаболит пластмас)	4	0.28		0 - 13.4	mmol/mol KREA
2-methylglutaric				-	Umol/mmol KREA
2-methylglutaconic				-	Umol/mmol KREA
5hydroxy-n-valeric		n.d.		0 - 1.68	Umol/mmol KREA
Caproic		1.77		0 - 40.54	Umol/mmol KREA
Caprylic		3.54		0 - 97.67	Umol/mmol KREA
Pelargonic		7.81		0 - 266.41	Umol/mmol KREA
Capric				-	Umol/mmol KREA
Lauric		107.73	↑	0 - 63.25	Umol/mmol KREA
Miristic				-	Umol/mmol KREA
linoleic		5		0 - 67.08	Umol/mmol KREA
Oleic		22.83		0 - 312.33	Umol/mmol KREA
Stearic		56.66		74.1 - 1443.05	Umol/mmol KREA
Arahidonic				-	Umol/mmol KREA
Glucosan				-	Umol/mmol KREA
Vanyllactic				-	Umol/mmol KREA
КОММЕНТАРИИ:					
Выявлено значительное повышение N-ацетил-L-аспарагиновой кислоты					
<p>Выявлены изменения метаболитов:</p> <ul style="list-style-type: none"> - серы; - соединительной ткани; - кетоза, АК с разветвленной цепью; - недостаточности С, Сu; - чрезмерного роста бактерий в ЖКТ; <p>- Точность анализа снижена в связи с высоким уровнем креатинина</p>					

16 мая 2013 г.

Подпись Канюка М.В.





ВЫВОДЫ:

1. Метаболические нарушения являются одними из основных нарушений, диагностируемых у детей с аутизмом и аутичным спектром нарушения поведения;
2. Заподозрить нарушение обмена можно уже в периоде новорожденности;
3. Ранняя диагностика и своевременно начатая терапия даёт возможность либо предупредить развитие тяжёлого заболевания, либо значительно улучшить качество жизни больного и прогноз;
4. План обследования и лечения каждого пациента должен быть строго индивидуальным и основываться на постоянном контроле метаболического профиля.



Благодарность Учителю!

Врачам-генетикам ХСМГЦ
Сотрудникам лабораторий

**БЛАГОДАРЮ ЗА
ВНИМАНИЕ!**